

咳嗽反射の気道における末梢性機序

著者	細川 友和
号	209
発行年	1981
URL	http://hdl.handle.net/10097/15646

氏 名 (本籍)	ほそ 細	かわ 川	とも 友	かず 和
学 位 の 種 類	薬	学	博	士
学 位 記 番 号	薬	第	2 0 9	号
学位授与年月日	昭和 5 6 年 1 2 月 9 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			

学 位 論 文 題 目 咳嗽反射の気道における末梢性機序

(主 査)

論文審査委員 教授 鶴 藤 丞 教授 曳 野 宏

教授 佐 藤 進

論文内容要旨

〔目的〕 近年、大気汚染等による呼吸器疾患が増大し、それに伴う咳嗽が改めて重視されている。咳嗽は本来、生体の防御反射であり、むやみに抑制してはならない。しかし、咳嗽の頻発は安静を妨げ、患者を危険な状態に陥らせることもあるため、咳嗽を抑制する必要が生じる。本来、咳嗽は末梢から起因するものであり、末梢性に抑制すべきであるが、咳嗽反射の末梢性機序についての研究は非常に遅れている。

1964年 Salemと Aviado は、気道の収縮が咳嗽誘発の引き金であるという説を報告し、今日まで、気管支拡張薬の鎮咳作用機序の説明に引用されている。しかし、この説には実験的な裏付けがなく、問題点が多い。本研究では、この説を検討するとともに、咳嗽の誘発段階における薬物の影響および誘発された咳嗽反射に対する末梢気道反応の影響を検索した。さらに、気道分泌物も咳嗽に影響を及ぼすことから気管支拡張薬の気道分泌に対する影響、また、咳嗽反射に伴う気道平滑筋および血管床における反射効果を検索し、併せて気道血管床のhistamine 受容体についても検討した。

〔方法〕 実験には体重10 kg前後の雑犬を用いた。

1. 咳嗽反射の誘発段階における気管平滑筋緊張状態の影響

本実験では、咳嗽誘発のための刺激部位に薬物を局所適用する必要があるため、気管血管血液灌流標本を考案した。動物を α -chloralose 麻酔下に、気管を輪状軟骨の約7 cm下部で切開し、喉頭側の気管内に挿入したバルーンを介して気管内圧を測定し、気管平滑筋反応の指標とした。大腿動脈からの血液を気管を栄養する前甲状腺動脈に定流量灌流した。気管血管床の反応は灌流圧により測定した。咳嗽反射は、血液灌流部位の気管粘膜の電気刺激により誘発した。薬物は前甲状腺動脈内に近接動注した。

2. 咳嗽反射に及ぼす末梢気道反応の影響

末梢気道に薬物を局所適用させ、全身に薬物反応が影響を及ぼさない条件で、末梢気道の収縮および拡張状態が咳嗽反射に及ぼす影響を検討するために、慢性的に気管支動脈へカニューレを留置した標本を考案した。Pentobarbital 麻酔下、無菌的に開胸し、右気管支動脈へカニューレを挿入した。閉胸後、カニューレの他端を背頸部に露出させた。術後、10日以上経過した標本を咳嗽実験に供した。咳嗽反射の誘発は、電極を装着したカフ付気管カニューレを用いて、気管粘膜の電気刺激により行った。薬物は気管支動脈内に近接動注した。

3. 気管支拡張薬の気道分泌に及ぼす影響

Pentobarbital 麻酔、背位固定下に刺入電極を気管内に設置し、これにより測定した電気抵抗値の変動から気道分泌状態を測定した。

4. 咳嗽反射の気道平滑筋および血管床における反射効果

気管血管および気管支動脈血液灌流標本を用いた。気道平滑筋の反応はバルーンおよびKonzett-Rössler変法により、血管床の反応は灌流圧により測定した。咳嗽反射は上部気管粘膜あるいは右上喉頭神経切断中枢端の電気刺激により誘発した。

5. 気管支平滑筋および血管床におけるhistamine受容体

気管支動脈血液灌流標本を用いた。血液は定圧灌流した。気管支平滑筋の反応はKonzett-Rössler変法により、血管床の反応は、灌流量により測定した。

〔結果〕

1. 咳嗽反射の誘発段階における気管平滑筋緊張状態の影響

Acetylcholine (ACh), histamineによる気管収縮時に、咳嗽反射の誘発は全く認められなかった。気管粘膜の電気刺激による咳嗽反射に伴って気管収縮が認められるが、isoproterenol (Iso), papaverineは、この気管収縮を著明に抑制した。しかし、咳嗽反射には影響がみられなかった。ACh適用で気管筋を緊張させた状態でも咳嗽反射は増強されなかった。

気管粘膜の電気刺激による咳嗽反射に対してmorphine, codeineの気管血管内適用では、ともに咳嗽反射に影響がみられなかった。しかし、咳嗽反射に伴う気管平滑筋の収縮は抑制された。

2. 咳嗽反射に及ぼす末梢気道反応の影響

Iso適用で咳嗽反射の振幅は抑制されたが、頻度は影響されなかった。Histamine適用では、頻度、振幅ともに増加が認められた。Atropineでは振幅に軽度の抑制がみられ、benzonatateでは頻度の抑制が認められた。

3. 気管支拡張薬の気道分泌に及ぼす影響

Pilocarpine, ACh適用により気道分泌の促進が認められた。Adrenaline適用では気道分泌のわずかな抑制がみられ、noradrenalineでは影響がなかった。Iso適用では気道分泌の抑制が認められ、これはpropranolol前処置で拮抗された。

4. 咳嗽反射時の気道平滑筋および血管床における反射効果

咳嗽反射に伴う気管平滑筋の収縮はatropine適用により抑制されたが、気管血管の拡張は影響されなかった。さらに、気管血管の拡張は両側迷走神経および上喉頭神経の切断によっても影響されなかった。一方、気管支動脈血液灌流標本において、人工呼吸下の気管粘膜の電気刺激により、気管支平滑筋の収縮がみられたが、気管支動脈の拡張反応は、ほとんど認められなかった。そこで、実際に咳嗽反射を誘発し得る慢性的気管支動脈カニューレ留置標本犬で検討したところ、咳嗽反射に伴って気管支動脈の拡張反応が認められた。

5. 気管支平滑筋および血管床におけるhistamine受容体

Histamine適用により、用量依存的な気管支平滑筋収縮と血管床拡張反応が認められた。気管支

収縮はchlorpheniramine (H₁-拮抗薬)により抑制されたが、cimetidine (H₂-拮抗薬)ではほとんど影響が認められなかった。一方、気管支血管床の拡張は、chlorpheniramine およびcimetidine で抑制された。

〔考察〕

本研究で考案した気管上部血液灌流標本は、咳嗽反射誘発のための電気刺激部位にのみ薬物を局所適用できることから、咳嗽の誘発段階における薬物作用を検索できる利点がある。ACh, histamine による気管収縮状態でも咳嗽誘発はみられなかった。また、Iso, papaverine を適用し、刺激部位の気管を拡張させた場合でも咳嗽反射には影響がみられなかった。さらに、AChによる気管収縮状態でも、刺激による咳嗽の誘発には影響が認められなかった。したがって、気道収縮が咳嗽反射の引き金となり得ないことが示唆された。Morphine, codeine は、気道収縮を起こすといわれているが、鎮咳量では収縮を起こさず、むしろ咳嗽反射時の気道収縮を抑制した。これは、咳嗽反射に伴う迷走神経末端からのACh遊離を抑制するためと考える。

誘発された咳嗽反射に及ぼす末梢気道反応の影響を検索するためには、薬物が咳嗽誘発の刺激部位に影響を与えず、末梢気道にのみ作用することが必要である。本研究で考案した慢性的気管支動脈カニューレ留置標本は、色素による灌流域の確認の結果、電気刺激を行う気管上部の青染は認められなかったことから、咳嗽の誘発段階ではなく、誘発された咳嗽反射に対する末梢気道反応のみの影響を検索することが可能である。Histamine による気道収縮時に咳嗽反射を誘発させると咳嗽強度増大とともに頻度の増加が認められたことから、気道収縮は咳受容器の反応閾値を低下させ、誘発された咳嗽反射に対して二次的に影響を与えることが示唆される。また、Isoによる咳嗽強度緩和の機序は、咳嗽反射時の気管支筋緊張の緩解によるものであり、SalemとAviadoの主張する咳嗽の引き金である収縮の抑制によるものでないことが確認された。さらに、気道分泌に対してIsoは抑制的に作用することから、咳嗽反射時の気管支筋緊張の緩解とともに、臨床における鎮咳薬との併用適用の意義をさらに裏付けるものと考ええる。

咳嗽反射に伴う気道平滑筋の収縮は、atropine で抑制されるが、血管床の拡張は影響されず、両側迷走神経切断でも影響されなかった。したがって、咳嗽反射に伴う気管血管床の拡張反応は、気道平滑筋の収縮時に血流量を多くするための生理的な防御機構と思われるが、咳嗽反射時の気道内圧上昇に起因する交感神経活動の減少による反射効果であると考ええる。このように、咳嗽反射に対して一次的あるいは二次的に関与する気管支平滑筋および血管床のhistamine 受容体について検討した結果、気管支平滑筋におけるhistamine 受容体は、H₁-受容体のみが収縮性に介在し、気管支血管床においては、H₁-, H₂-受容体ともに拡張性に介在することが示唆された。

〔結論〕

SalemとAviadoによる気道収縮が咳嗽誘発の引き金となる説は、多くの研究者に引用されると

ともに、反面、実験的な裏付けがなく、種々の問題点もあるため、この分野における未解決な問題事項であった。しかし、本研究により、気道収縮は咳嗽誘発の引き金となり得ないことが明らかとなった。Morphine, codeine は histamine 遊離により気管収縮を起こすとされていたが、鎮咳量では気道収縮を起こさずに、むしろ咳嗽反射に伴う気道収縮を抑制することが判明した。また、気道収縮は、咳受容器の反応閾値を低下させ、誘発された咳嗽反射に対して二次的に影響を与え、咳嗽頻度を増加することが示唆される。

Isoproterenol により咳嗽強度の抑制と気道分泌の抑制効果がみられたことは、気管支拡張薬の臨床応用の一つである鎮咳薬との併用適用の意義を裏付けるものと考ええる。また、咳嗽反射に伴う気道平滑筋の収縮は、一次的な反射効果であり、気道血管床の拡張は、咳嗽反射時の気道内圧上昇による二次的な反射効果であることが明らかとなった。さらに、イヌの気管支血管床における histamine 受容体は、H₁、H₂ 受容体ともに拡張性に介在することが明らかとなった。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は4編より成り、第1編においては咳の反射を気管粘膜への電気刺激によって誘発する場合、全身的影響を及ぼすことなしに、局所に薬物を適用する方法として大腿動脈からの血液を気管の栄養血管である前甲状腺動脈へ定流量だけ灌流する方法を考案し、この方法によって得られた新知見について述べている。気管収縮薬であるアセチルコリン、ヒスタミン、また気管拡張薬であるイソプロテレノール、パパベリンなどによって咳の反射には影響がないことを認め咳の反射の誘発に気道収縮が大きな誘因となるという従来の假説に修正を加えている。またモルヒネ、コデインなどが鎮咳作用を発揮する投与量では気道収縮を抑制すると言われていた従来の考えが誤であることを示した。

第2編においては咳の反射に対する末梢気道反応の影響について検討する方法として気管支動脈内へカニューレを挿入したまま留置する慢性的気管支動脈内カニューレ法を考案し薬物を末梢気道にのみ作用させることを可能としたうえで、一旦誘発された咳の反射に対しては末梢気道のヒスタミン誘発収縮によって頻度が増加すること、またイソプロテレノールが気管支筋の緊張緩和作用によって咳嗽強度を保らげることが示した。

第3編においては気管内に挿入した電極によって気道内の電気抵抗値を測定する方法によって気道の分泌状態を推定する方法を考案しピロカルピン、アセチルコリンによる気道分泌の抗進、イソプロテレノールによる気道分泌の抑制を認め気管支拡張薬の臨床応用上の裏付けを与えた。

第4編においては気管血管および気管支動脈血液灌流標本によって咳嗽反射時の気道平滑筋の収縮は一次的な反射効果であり、気道血管床の拡張は咳嗽反射時の気道内圧上昇による二次的な反射効果であることを明らかにし、また気管支血管床におけるヒスタミン受容体はH₁およびH₂受容体共に拡張性であることを明らかにした。

本研究は鎮咳薬、気管支拡張薬などの作用機序の解明にとって必要な知見を与えたものであって薬学博士の学位に値するものと認定される。